

Vernis à ongles à action antimycosique

La présente invention a pour objet un vernis à ongles présentant une activité antimycosique.

Les affections des ongles dues à des champignons (onychomycoses) sont des formes de maladies tenaces qu'il n'a pas été possible jusqu'à présent de traiter de façon satisfaisante.

Sous le nom d'onychomycoses, on groupe divers types de mycoses des ongles parmi lesquelles celles provoquées par des dermatophytes qui sont les plus difficiles à traiter, tandis que les mycoses des ongles provoquées par des levures ont pu jusqu'à présent être traitées plus facilement.

On a utilisé diverses voies pour le traitement de ces mycoses, mais sans véritable succès.

La méthode systémique qui consiste dans l'administration d'agents antifongiques par voie orale, est un traitement de longue durée, pouvant conduire à des effets secondaires et à la sélection de souches résistantes. Ces traitements nécessitant l'administration de fortes doses d'agent thérapeutique sont par conséquent réservés préférentiellement au cas sévères d'onychomycoses. Les molécules antimycosiques utilisées pour la voie orale sont l'itraconazole, la terbinafine et le fluconazole (Effendy I. Therapeutic strategies in onychomycosis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 1995, S3-S10).

L'élimination des ongles par la chirurgie ou par action de produits chimiques est une méthode très

agressive qui ne donne aucune garantie que les ongles repoussent sous leur forme normale; au contraire, les ongles qui repoussent sont fréquemment déformés.

Le traitement local des ongles avec des substances spécifiques à action antimycosique a également été envisagé.

Ainsi, dans un traitement combiné on a d'abord traité les ongles avec des solutions de substances à action antimycosique puis on a appliqué des pansements avec des crèmes pendant une nuit. Cette méthode de traitement est fort désagréable et psychologiquement éprouvante pour les patients. En effet, d'une part le traitement des ongles avec des solutions est nécessaire plusieurs fois par jour, d'autre part ceux-ci doivent être munis de pansements surtout la nuit. En outre, il est nécessaire de limer constamment les ongles malades, ce qui non seulement est pénible, mais contribue également à une propagation des germes pathogènes. Finalement, ce traitement qui dure plusieurs mois, n'est souvent pas poursuivi par les patients qui, au contraire, se découragent et deviennent négligents, ce qui conduit à l'échec du traitement.

Le succès de ce traitement est en outre compromis par le fait que les solutions et les crèmes sont habituellement miscibles à l'eau ou hydrophiles, et peuvent par conséquent être éliminées de la surface de l'ongle ou entraînées par dissolution hors de l'ongle lors de la toilette et doivent donc être de nouveau appliquées.

Plus récemment, des méthodes faisant appel à un vernis à ongles contenant une substance à activité antimycosique ont été mises au point.

Ces dernières méthodes sont les plus efficaces. Le développement récent de nouveaux agents antimycosiques sous forme de vernis à ongle a permis d'obtenir de très bons résultats dans le cas des traitements des infections modérées sans recours à l'acte chirurgical (Goettman S. Treatment of dermatophytic onychomycosis. Journal de mycologie médicale. 1995, 5 (1) 11-16). Ces vernis ont pour avantage d'être faciles à appliquer et de former un film insoluble dans l'eau à la surface de l'ongle permettant la libération d l'agent antimycosique au sein de l'ongle. Les molécules antimycosiques formulées dans ces bases de vernis à ongle sont l'amorolfine, la ciclopiroxolamine et la combinaison bifonazole/urée (De Chauvin M.F., Baran R. and Charasse D. Onychomycosis. III: treatment. Journal de Mycologie Médicale, 2001, 11 (4), 205-215; Fleckman P. Onychomycosis: diagnosis and topical therapy. Dermatologic Therapy, 2002, 15 (2), 71-77).

Le brevet EP 855 397 décrit des agents antimycosiques qui contiennent en tant que substances actives des dérivés azole, en particulier des dérivés imidazole et triazole. Ces agents antimycosiques peuvent être appliqués sous forme de pellicule soluble dans l'eau, manifester un effet de dépôt et permettre un traitement de courte durée. Ils sont appropriés au traitement de mycoses des ongles et peuvent être utilisés aussi bien en solutions qu'en aérosols qui forment, après séchage, une pellicule soluble dans l'eau. L'utilisation de tels liants dans l'eau a évidemment pour effet que l'agent appliqué est plus ou moins éliminé à chaque toilette.

Afin de faciliter la pénétration des antimycosiques

à travers l'ongle, ces vernis contiennent souvent des substances kératolytiques comme l'urée.

La demande EP 226 984 décrit un vernis à ongles comprenant un agent filmogène insoluble dans l'eau et un agent antimycotique. Le vernis peut contenir de l'urée mais la quantité d'urée n'est pas précisée.

La demande EP 1 138 314 divulgue une composition filmogène à libération prolongée pour vernis à ongle comprenant un agent antifongique, de l'urée, un humectant tels que le glycérol ou le sorbitol, de l'eau, un agent filmogène et un solvant comprenant au moins un composant volatil. L'utilisation conjointe d'urée et de glycérol améliore le passage trans-ongle de la molécule antifongique et la présence de glycérol permet d'utiliser l'urée à des concentrations inférieures à 1 % par rapport au poids total de la composition.

La demande allemande DE 10061801 décrit une composition pharmaceutique qui contient un agent filmogène hydrophile, de l'eau et de l'urée. L'agent filmogène hydrophile est la polyvinylpyrrolidone dans des concentrations de 15-25 % en poids. L'urée est présente à très forte concentration plus particulièrement 75-85 % en poids.

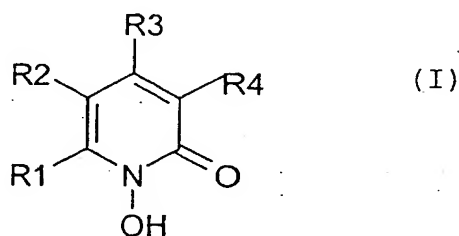
Le brevet US 5 346 692 décrit une formulation de vernis à ongle pour traiter les onychomycoses qui contient un agent filmogène, un agent antimycosique, de l'urée et un mélange de solvants très particulier ; les formulations contiennent une forte proportion d'urée, de préférence 15 à 60 % par rapport aux composés non volatils.

Compte-tenu de l'état de la technique précédemment décrit, la présente invention propose un vernis à ongles

pour traiter l'onychomycose, susceptible d'être appliqué de manière topique sur la région infectée de l'ongle sous la forme d'un film, qui permet une bonne libération du principe actif et une bonne diffusion de ce principe actif sur les régions infectées sans attaquer les régions saines de l'ongle et qui contient une faible quantité d'un agent facilitateur d'absorption, de préférence de l'urée, malgré l'absence d'un humectant.

L'objet de l'invention est donc un vernis à ongles à action antimycosique contenant:

- a) 2 à 80 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'au moins une 1-hydroxy-2-pyridone de formule générale (I)



dans laquelle

R1 représente soit un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 6 à 9 atomes de carbone, soit un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone,

l'un des substituants R2 et R4 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes méthyle et éthyle et

R3 représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 1 à 2 atomes de carbone,

sous forme libre ou sous forme de sel

physiologiquement acceptable, en tant que substance à action antimycosique,

- b) 0,1 à 20 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'un promoteur d'absorption de la substance active, choisi dans le groupe comprenant l'urée, le sulfite d'ammonium, les esters et les sels de l'acide thioglycolique, l'allantoïne, les enzymes et l'acide salicylique.
- c) 5 à 40 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'un agent filmogène soluble dans les solvants polaires et éventuellement
- d) un solvant physiologiquement acceptable, ainsi qu'éventuellement
- e) des additifs acceptables en cosmétologie.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, le vernis à ongles est caractérisé en ce que la substance active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R2 et R4 sont chacun un atome d'hydrogène.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, le vernis à ongles contient une substance active à action antimycosique répondant à la formule (I) dans laquelle R1 représente un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, de préférence un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ou un groupe cyclohexyle.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, le promoteur d'absorption est l'urée.

Dans le vernis à ongles selon l'invention, par rapport à la quantité des composants non volatiles, c'est-à-dire à la somme des agents filmogènes, des

pigments éventuellement présents, des plastifiants et des autres additifs non volatils, ainsi que de la substance active, celle-ci est en général contenue en une quantité allant de 2 à 80, de préférence de 10 à 60 et en particulier de 20 à 40 % en poids.

Dans le vernis à ongles selon l'invention, la substance active est contenue en une quantité allant de 0,5 à 20, de préférence de 2 à 15 % en poids par rapport à la quantité de composants non volatils.

Les vernis à ongles selon l'invention contiennent en outre, en tant que composants indispensables, un ou plusieurs agents filmogènes qui forment sur l'ongle après séchage de la préparation, une pellicule insoluble dans l'eau.

Ces agents filmogènes sont choisis dans le groupe comprenant les copolymères acryliques/méthacryliques, les polyméthacrylate/butyle acrylate, les copolymères acryliques/acrylates, l'alcool polyvinylique, les polyvinylpyrrolidones, les polyvinylpyrrolidones/vinyle acétates et les vinylpyrrolidones/diméthylaminoéthyle méthacrylates.

Il est connu que l'association des solvants a une importance prépondérante pour le temps de séchage, la facilité d'application au pinceau et d'autres propriétés importantes du vernis ou de la pellicule de vernis.

Selon la présente invention, le système de solvants est constitué de préférence d'un mélange optimal de solvants à bas point d'ébullition (inférieur à 100°C) et de solvants à point d'ébullition moyen (compris entre 100 et jusqu'à 150°C); éventuellement avec une faible proportion de solvants à point d'ébullition élevé (compris entre 150 et jusqu'à 200°C).

On choisira préférentiellement comme solvant des mélanges eau/éthanol, eau/alcool isopropylique ou eau/butanol dans des rapports allant de 10/90 à 30/70, rapports tenant compte de la solubilité de la substance active et de l'agent filmogène choisis.

Les vernis à ongles selon l'invention peuvent contenir en outre des additifs utilisés couramment dans les cosmétiques, tels que des plastifiants à base de phtalate, de camphre ou d'urée, des colorants ou pigments colorés, des agents nacrans, des retardateurs de sédimentation, résines sulfonamide, silicates, des parfums, des agents mouillants tels que le dioctylsulfosuccinate de sodium, des dérivés de la lanoline, des agents de protection contre la lumière tels que la 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone, des substances à action antibactérienne.

La difficulté dans la réalisation de cette invention a consisté à choisir des agents filmogènes insolubles dans l'eau, mais solubles dans le mélange eau/alcool de telle manière qu'après séchage, la pellicule formée sur l'ongle soit insoluble dans l'eau et donc puisse résister à l'action de la toilette.

Le vernis à ongles selon l'invention convient également pour l'utilisation prophylactique contre des mycoses de l'ongle, un dépôt suffisamment important de substance active pouvant être obtenu dans l'ongle pour que, dans le cas d'une contamination fongique, on ne constate pas l'apparition d'une maladie de l'ongle provoquée par des champignons.

Avec le vernis à ongles selon l'invention, on peut aboutir à une guérison radicale dans le traitement des mycoses des ongles, les ongles repoussant habituellement

sans déformation.

La présente invention est illustrée plus en détail à l'aide des exemples qui suivent.

EXEMPLE 1 : Compositions quantitatives

Ciclopirox	8 g	8 g
Urée	5 g	10 g
Copolymère acrylique/méthacrylique	14 g	10 g
Alcool éthylique	59,10 g	57,60 g
Eau purifiée QSP	100 g	100 g

Ciclopirox	6 g	6 g
Urée	5 g	10 g
Copolymère acrylique/méthacrylique	14 g	10 g
Alcool éthylique	59,10 g	59,20
Eau purifiée QSP	100 g	100 g

EXEMPLE 2 : Mesure de l'activité antimycosique

1. Mode opératoire

L'activité des composés utilisés selon l'invention a été mise en évidence par des essais de pénétration sur corne de bœuf. Ces cornes de bœufs ont été découpées de façon à obtenir des disques de kératine de diamètre voisin de 1 cm et d'une épaisseur standardisée à 0,6 mm. Ces disques de kératine ont été ensemencés par un dermatophyte (*Trichophyton mentagrophytes*). Au terme d'environ 30 jours, ces dermatophytes ont totalement colonisé les disques de cornes, aussi bien en surface

qu'au milieu du substrat, mimant parfaitement le phénomène de mycose de l'ongle.

On considère qu'un taux de germes de départ de 7,46 log de 10 spores/gramme de corne est un taux suffisamment élevé pour permettre de calculer la chute de log 10. Le vernis contenant le ciclopirox est alors déposé sur ce disque de corne 5 jours sur 7 et le septième jour, la corne est réduite en poussière afin de pouvoir compter les populations résiduelles en unité formant colonies.

Ce traitement a été réalisé pendant 1 mois avec une cinétique de prélèvement réalisée à T7jours, T14jours et T21jours.

Le passage à travers l'ongle est étudié en suivant la disparition de ces dermatophytes.

Cette méthode permet à la fois de connaître le passage à travers l'ongle du principe actif et son efficacité *in vitro*.

Un témoin de vigueur de la souche est réalisé en parallèle. La mise en évidence de la réduction logarithmique du nombre d'unités formant colonies est réalisé après neutralisation du vernis (un test préliminaire a permis de valider la neutralisation de la formule pour ce germe).

Dans les essais sur le pouvoir de pénétration, on a testé plusieurs formules préparées soit avec des agents filmogènes à tendance hydrophile dissous dans des milieux hydroalcooliques, soit avec des agents filmogènes à tendance hydrophobe dissous dans des solvants polaires.

Les formules suivantes ont été testées :

Formule n°1

ciclopirox	8 g
copolymère acrylique/méthacrylique	14 g
alcool éthylique	59,1 g
eau purifiée	qsp 100 g

Formule n°2

ciclopirox	6 g
urée	5 g
copolymère acrylique/méthacrylique	14 g
alcool éthylique	59,1 g
eau purifiée	qsp 100 g

Formule n°3

ciclopirox	8 g
urée	5 g
copolymère acrylique/méthacrylique	14 g
alcool éthylique	59,1 g
eau purifiée	qsp 100 g

2. Résultats

Le tableau suivant résume les résultats obtenus au 7^e jour, au 14^e et au 21^e jour.

Temps	Nombre de spores/g de corne (n=6)			
	To	T 7 jours	T 14 jours	T 21 jours
Témoin	7,46 ± 0,3	7,9 ± 0,37	7,67 ± 0,2	7,56 ± 0,16
F ₁	7,46 ± 0,3	4,34 ± 3,02	4,18 ± 2,69	3,02 ± 2,20
F ₂	7,46 ± 0,3	1,06 ± 0,73	3,62 ± 0,88	0,59 ± 0,87
F ₃	7,46 ± 0,3	1,67 ± 1,42	1,31 ± 1,42	0,12 ± 0,29

Il ressort de ces travaux que les formules avec urée (formules 2 et 3) sont les plus efficaces car la cinétique de destruction des dermatophytes est plus rapide ; on observe à 7 jours une chute de 5,79 et 6,4 respectivement pour les formules 3 et 2, alors que la chute est seulement de 3,12 pour la formule 1 sans urée.

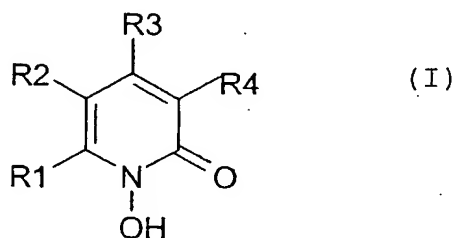
L'effet fongicide est atteint le plus rapidement (en 7 jours) pour les formules 2 et 3 et est total à 21 jours. En revanche, la cinétique de destruction est beaucoup plus lente avec la formule 1 qui ne contient pas d'urée et pour laquelle l'efficacité fongicide n'est pas atteinte au bout de 21 jours (chute de 4,44 en 21 jours).

Il est connu que les couches cornées superficielles ont, entre autres, la fonction biologique d'empêcher la pénétration de substances étrangères. Les compositions selon l'invention se distinguent des préparations de l'état antérieur de la technique connues pour le traitement des ongles, par le fait que 168 couches cornées superficielles laissent passer en proportion considérable les substances actives contenues dans ces préparations, et que ces compositions selon l'invention exercent ainsi une action durable en profondeur efficace.

REVENDICATIONS

1. Vernis à ongles à action antimycosique caractérisé en ce qu'il contient :

a) 2 à 80 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'au moins une 1-hydroxy-2-pyridone de formule générale (I)



dans laquelle

R1 représente soit un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 6 à 9 atomes de carbone, soit un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone,

l'un des substituants R2 et R4 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes méthyle et éthyle et

R3 représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 1 à 2 atomes de carbone, sous forme libre ou sous forme de sel physiologiquement acceptable, en tant que substance à action antimycosique,

b) 0,1 à 20 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'un promoteur d'absorption de la substance active choisi dans le groupe comprenant l'urée, le sulfite d'ammonium, les esters et les sels de l'acide thioglycolique, l'allantoïne, les enzymes et l'acide salicylique.

c) 5 à 40 % en poids par rapport à la quantité de

composés volatils d'un agent filmogène soluble dans les solvants polaires et éventuellement

d) un solvant physiologiquement acceptable, ainsi qu'éventuellement

e) des additifs acceptables en cosmétologie.

2. Vernis à ongles selon la revendication 1, caractérisé en ce que la substance active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R2 et R4 sont chacun un atome d'hydrogène.

3. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la substance active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R1 représente un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone.

4. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que la substance active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R1 représente un groupe cyclohexyle.

5. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la substance active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R1 représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

6. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'agent promoteur d'absorption de la substance active est l'urée.

7. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il contient 10 à 60 %, de préférence 20 à 40 % en poids par rapport à la quantité de composants non volatils, de substance active à action antimycosique.

8. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il contient 0,5 à 20 %, de préférence 2 à 15 % en poids par rapport à la quantité des composants non volatils et des composants volatils, de substance active à action antimycosique.

9. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'agent filmogène est choisi dans le groupe comprenant les les copolymères acryliques/méthacryliques, les polyméthacrylate/butyle acrylate, les copolymères acryliques/acrylates, l'alcool polyvinylique, les polyvinylpyrrolidones, les polyvinylpyrrolidones/vinyle acétates et les vinylpyrrolidones/diméthylaminoéthyle méthacrylates.

10. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le solvant est constitué d'un mélange des solvants ayant un point d'ébullition inférieur à 100°C et de solvants ayant un point d'ébullition compris entre 100 et 150°C et éventuellement d'un solvant ayant un point d'ébullition compris entre 150 et 200°C.

11. Vernis à ongles selon la revendication 10, caractérisé en ce que le solvant est un système

hydrophile choisi dans le groupe comprenant les mélanges éthanol/eau, alcool isopropylique/eau et butanol/eau, de préférence dans des proportions allant de 10/90 à 30/70.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K7/043 A61K31/4412 A61P17/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 226 984 A (HOECHST AG) 1 juillet 1987 (1987-07-01) cité dans la demande page 2, ligne 42 - page 3, ligne 54	1-11
X	WO 01/49283 A (BOHN MANFRED ;KRAEMER KARL (DE)) 12 juillet 2001 (2001-07-12) page 3, ligne 32 - ligne 35 page 4, ligne 7 - ligne 14 page 4, ligne 23 - ligne 24 page 4, ligne 33 - ligne 34 page 5, ligne 10 - ligne 11 page 5, ligne 29 - ligne 30	1-11
X	US 6 495 124 B1 (SAMOUR CARLOS M) 17 décembre 2002 (2002-12-17) exemples 1-8	1-5, 7-9
	-/-	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31/01/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Loher, F

Denkmal Internationale No
PCT/FR2004/002019

PCT/FR2004/002019

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 97/09960 A (SORENSEN PHARMACEUTICAL INC) 20 mars 1997 (1997-03-20) exemple 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs: membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/002019

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0226984	A	01-07-1987	DE 3544983 A1	25-06-1987
			AT 53292 T	15-06-1990
			AU 587883 B2	31-08-1989
			AU 6670786 A	25-06-1987
			CA 1283054 C	16-04-1991
			DD 284598 A5	21-11-1990
			DE 3671699 D1	12-07-1990
			DK 613686 A	20-06-1987
			EP 0226984 A1	01-07-1987
			FI 865147 A	20-06-1987
			GR 3000641 T3	27-09-1991
			HK 81892 A	30-10-1992
			HU 41980 A2	29-06-1987
			IE 59318 B1	09-02-1994
			IL 81021 A	05-11-1990
			JP 1855954 C	07-07-1994
			JP 5064924 B	16-09-1993
			JP 62155205 A	10-07-1987
			KR 9402942 B1	09-04-1994
			MA 20834 A1	01-07-1987
			NO 865158 A ,B,	22-06-1987
			PH 22283 A	14-07-1988
			PT 83964 A ,B	01-01-1987
			SG 79692 G	02-10-1992
			US 4957730 A	18-09-1990
			ZA 8609497 A	26-08-1987
WO 0149283	A	12-07-2001	AU 3157101 A	16-07-2001
			DE 10061801 A1	12-07-2001
			WO 0149283 A1	12-07-2001
			EP 1263426 A1	11-12-2002
			JP 2003519180 T	17-06-2003
			US 2003012749 A1	16-01-2003
US 6495124	B1	17-12-2002	US 2003232070 A1	18-12-2003
WO 9709960	A	20-03-1997	CA 2231769 A1	20-03-1997
			EP 0866683 A1	30-09-1998
			WO 9709960 A1	20-03-1997
			US 5972317 A	26-10-1999
			US 5840283 A	24-11-1998